

Мукополисахаридозы

Муколипидозы

Выполнила: студентка 405

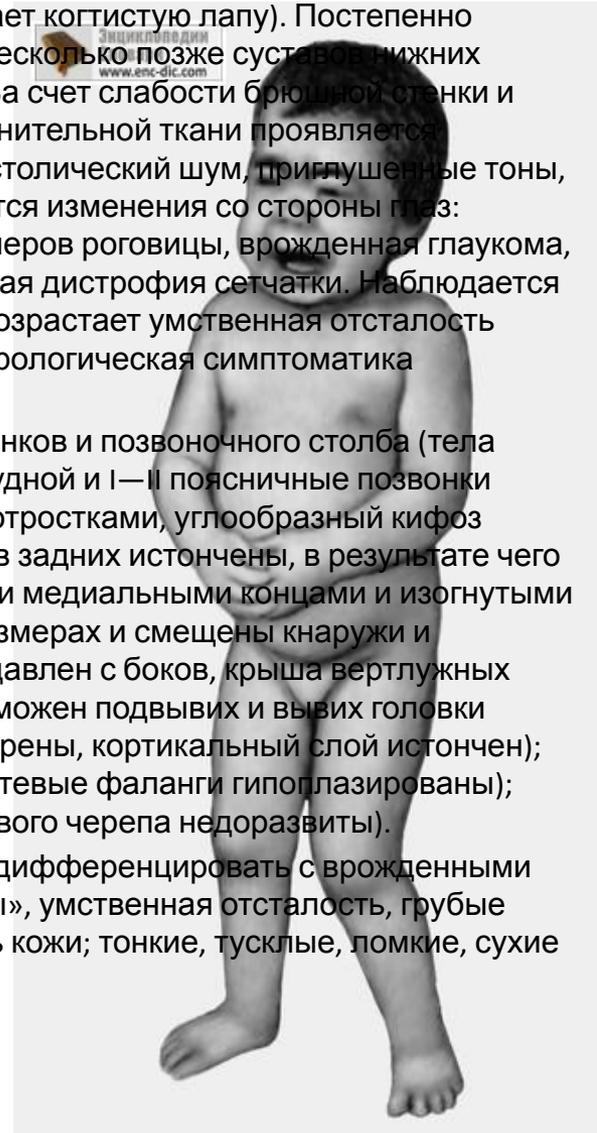
группы

педиатрического
факультета
Идилбаева С.К.

Мукополисахаридозы

- группа наследственных болезней соединительной ткани, обусловленных нарушением обмена гликозаминогликанов (кислых мукополисахаридов) в результате генетически обусловленной неполноценности ферментов, участвующих в их расщеплении. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Одним из ведущих проявлений мукополисахаридоза является системное поражение скелета, задержка физического развития, особенно при I-S, IV и VI типах.

- Мукополисахаридоз типа I-H (синдром Гурлер). Впервые описан немецким педиатром Гурлер (G. Hurler) в 1919 г. Часто наблюдается у детей, родители которых находятся в кровном родстве. Частота среди новорожденных 1:20000.
- Признаки болезни появляются уже на первом году жизни, а к 1—2 годам все клинические проявления достаточно выражены. Отмечаются скафоцефалия (череп в форме кия лодки), грубые черты лица, шумное дыхание ртом, обусловленное аденоидами и пороками развития лица и носа. Постепенно прогрессирует отставание в росте, формируются неправильное телосложение и деформации скелета: шея короткая, нижние ребра выступают, наблюдаются кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника (в положении сидя вид «кошачьей спины»), лопатки расположены высоко, кисти широкие, V палец короткий, искривлен (кость напоминает когтистую лапу). Постепенно развиваются сгибательные контрактуры, сначала плечевых и локтевых суставов, несколько позже суставов нижних конечностей, вследствие чего больные ходят на полусогнутых ногах на цыпочках. За счет слабости брюшной стенки и значительной гепатоспленомегалии живот увеличен в размерах. Поражение соединительной ткани проявляется пупочными и паховыми грыжами, гидроцеле), изменениями со стороны сердца (систолический шум, приглушенные тоны, расширение границ сердца, на ЭКГ — диффузное поражение миокарда). Выявляются изменения со стороны глаз: помутнение роговицы различной степени выраженности, нередко увеличение размеров роговицы, врожденная глаукома, застойные явления на глазном дне и атрофия сосков зрительных нервов, пигментная дистрофия сетчатки. Наблюдается снижение слуха. Характерно чрезмерное развитие пушковых волос. С возрастом возрастает умственная отсталость вплоть до состояния, напоминающего ювенильную амавротическую идиотию), неврологическая симптоматика (повышение тонуса мышц, параличи, нарушение координации движений).
- При рентгенологическом исследовании выявляются характерные изменения позвонков и позвоночного столба (тела позвонков кубовидные с закругленными контурами, постепенно уплощаются, XII грудной и I—II поясничные позвонки языкообразные со скошенным передневерхним углом, короткими и утолщенными отростками, углообразный кифоз пояснично-грудного отдела); грудной клетки (ребра в передних отделах утолщены, в задних истончены, в результате чего имеют саблевидную и лопатовидную форму); ключиц (они короткие, с утолщенными медиальными концами и изогнутыми и опущенными книзу латеральными); плечевых костей (головки их уменьшены в размерах и смещены кнаружи и дистально от недостаточно развитых суставных впадин лопаток); таза (он как бы сдавлен с боков, крыша вертлужных впадин скошена); бедренных костей (их головки небольших размеров, поэтому возможен подвывих и вывих головки бедра); других длинных трубчатых костей (диафизы и костномозговой канал расширены, кортикальный слой истончен); кистей (пястные кости, средние и проксимальные фаланги широкие и короткие, ногтевые фаланги гипоплазированы); черепа (макроцефалия, краниостеноз, турецкое седло в виде башмака, кости лицевого черепа недоразвиты).
- В начале развития болезни у детей раннего возраста синдром Гурлер необходимо дифференцировать с врожденными деформациями позвоночника (для последних не характерна поза «кошачьей спины», умственная отсталость, грубые черты лица); Гипотиреозом (в анамнезе — затянувшаяся желтуха и запоры, сухость кожи; тонкие, тусклые, ломкие, сухие волосы, нет характерных костных деформаций).



Диагностика

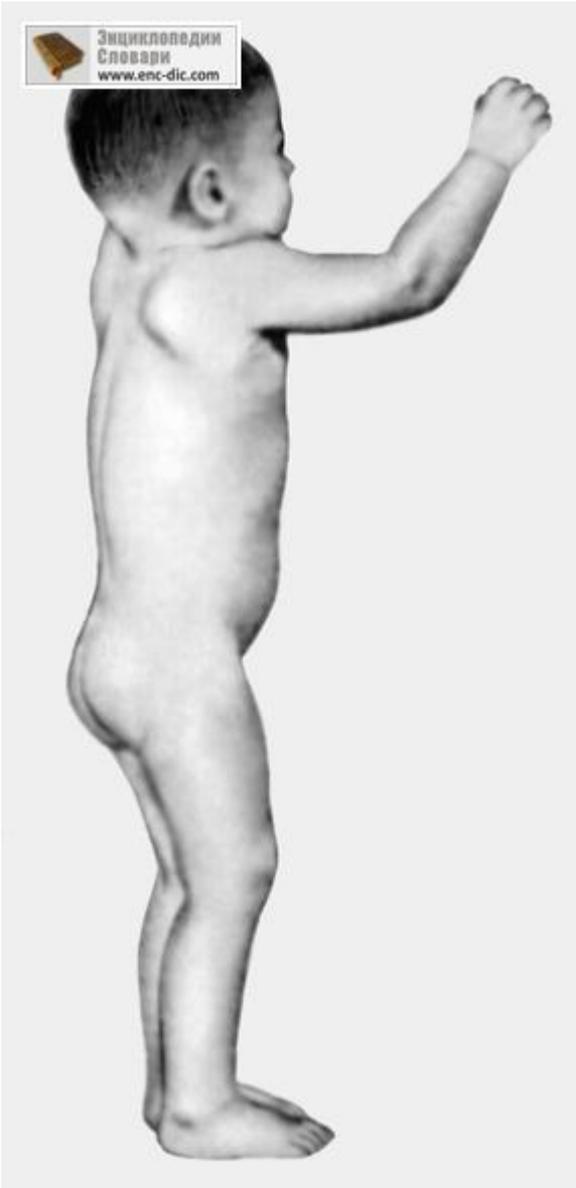
- Повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой
- Определение активности альфа-L-идуронидазы
- На МРТ головного мозга множественные кисты в проекции перивентрикулярного белого вещества, мозолистого тела, реже- базальных ганглиев

- Мукополисахаридоз типа I-S (болезнь Шейе; поздний синдром Гурлер). Впервые описан американским офтальмологом Шейе (H.G. Scheie) в 1962 г. Мукополисахаридозы типов I-H и I-S рассматривают как варианты одной бол

- При рождении признаки болезни отсутс (ограничение разгибания пальцев рук) г Постепенно развивается ограничение д суставах верхних конечностей. Огранич конечностей незначительны, возможна деформация. Наиболее выраженными и становятся к периоду полового созреван небольшая задержка роста. Больные кс развитой мускулатурой, черты лица груб рот с опущенными вниз углами. Наблюд оволосение, утолщение и натяжение ко или паховая грыжа. Возможны также си вследствие сдавления срединного нерв парестезиями в III—IV пальцах кисти и а возвышения большого пальца, помутне (у больных старше 30 лет), пигментная д Иногда развивается недостаточность кл аортальный стеноз, гепатоспленомегал Интеллект больных сохранен. При рент исследовании скелета выявляются те же изменения, что и при синдроме Гурлер, но менее выраженные.



- Мукополисахаридоз типа II (синдром Гунтера). Клинические симптомы появляются позднее, чем при синдроме Гурлер (у детей старше 2 лет) и менее выражены. Чаще болеют мальчики. Характерны грубые черты лица, скафоцефалия, шумное дыхание, низкий грубый голос, частые острые респираторные вирусные инфекции. Кифоз обычно не развивается; в 3—4 года появляются нарушения координации движений — походка становится неуклюжей, дети при ходьбе часто падают (изменяется поведение характерна эмоциональная лабильность, агрессивность. Отмечаются также прогрессирующая тугоухость, узелковые поражения кожи спины, остеоартриты, незначительная гепатоспленомегалия. В более старшем возрасте появляется легкое помутнение роговицы. Снижение интеллекта выражено в меньшей степени, чем при синдроме Гурлер.
- При рентгенологическом исследовании костной системы изменения те же, что и при мукополисахаридозе I-H, но менее выражены.
- Выделяют два варианта болезни — А и В. При варианте А все симптомы выражены, болезнь протекает тяжело, с умственной отсталостью; смерть наступает до 15 лет. При варианте В течение болезни легкое, умственная отсталость выражена незначительно или отсутствует, больные нередко доживают до 30 лет.



Диагностика

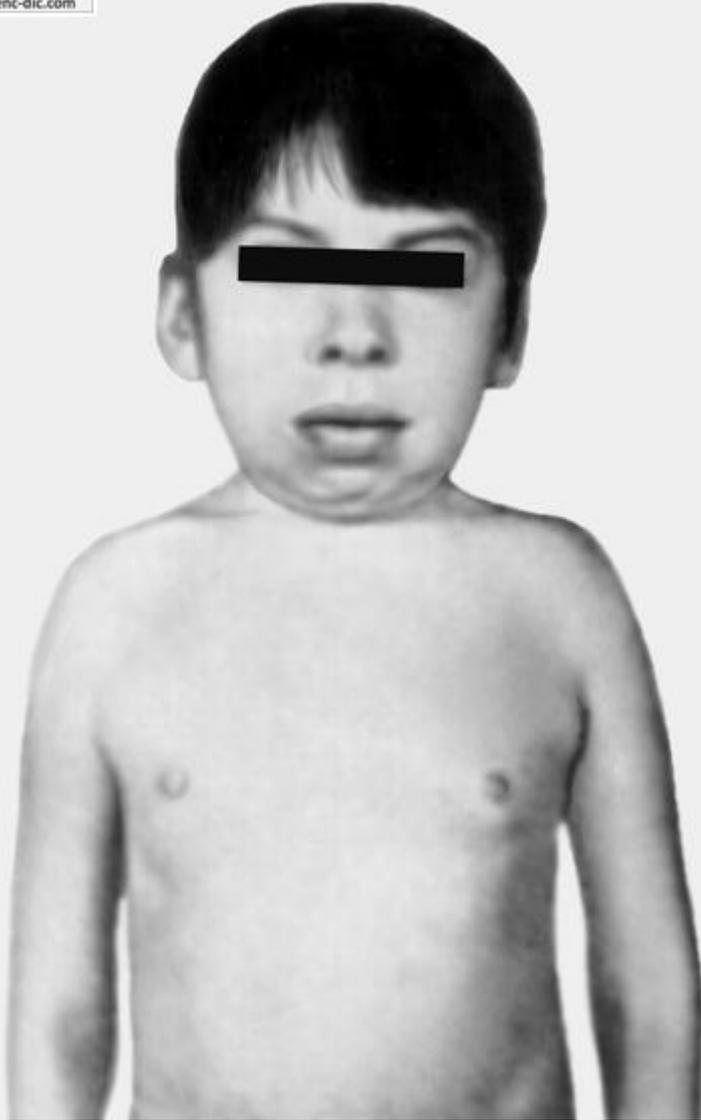
- Повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой
- Определение активности фермента идуронатсульфатазы

- Мукополисахаридоз типа III (синдром Санфилиппо, болезнь Санфилиппо). Описан американским педиатром Санфилиппо (S.J. Sanfilippo) в 1963 г. Частота 1 на 100 000—200 000 новорожденных. После рождения в течение 3—5 лет ребенок развивается нормально, однако в некоторых случаях наблюдаются неуклюжая походка, затрудненное глотание. Первые симптомы болезни в виде нарушений сна появляются у детей старше 3 лет. Постепенно развивается апатия, снижается интерес к игрушкам, отмечается задержка психомоторного развития, нарушения речи, черты лица грубеют. Появляются недержание мочи и кала, дети перестают узнавать окружающих. Отмечаются также задержка роста, контрактуры суставов, гипертрихоз, умеренная гепатоспленомегалия.
- При рентгенологическом исследовании костные изменения такие же, как при синдроме Гурлер (но выражены незначительно), или отсутствуют. В отличие от описанных выше типов M. при болезни Санфилиппо в клинической картине преобладает умственная отсталость; поражения роговицы и сердечно-сосудистой системы отсутствуют. Летальный исход наступает обычно в возрасте 10—20 лет вследствие присоединения интеркуррентных инфекций.

Диагностика

- На МРТ головного мозга-кортикальная и субкортикальная атрофия, множественные кистозные изменения в перивентрикулярном белом веществе
- Повышенная экскреция гепарансульфата с мочой





- Мукополисахаридоз типа VII (синдром Слая). Описан Слаем (W.S. Sly) в 1973 г. Клинические проявления схожи с синдромом Санфилиппо. Диагноз устанавливают только при детальном биохимическом исследовании.
- Мукополисахаридоз типа VIII (синдром Ди Ферранте). Описан Ди Ферранте (N. Di Ferrante) и др. в 1978 г. По клиническим проявлениям схож с мукополисахаридозом типа IV (синдром Моркио), но в отличие от него при мукополисахаридозе типа VIII выражена задержка психомоторного и интеллектуального развития.

Муколипидозы

- GM1-ганглиозидоз
- Аутосомно-рецессивное
- В результате снижения активности фермента В-галактозидазы, в результате чего происходит распад в лизосомах ганглиозида GM1 и кератансульфата

Инфантильная форма

- Первые симптомы в 3-6 месяцев. Отказ от еды, слабость сосания, отрицательная весовая кривая, срыгивания, генерализованный или локальный отек конечностей, гипертрихоз, диффузная мышечная гипотония->мышечная ригидность, сухожильная гиперрефлексия, патологические рефлексy, регресс психомоторного развития, бульбарно-псевдобульбарный синдром, корковая глухота, слепота.

Поздняя инфантильная/ювенильная форма

- В возрасте от 2-6 лет с задержки психомоторного развития
- Затем появляются миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, нарастает мышечный тонус вплоть до децеребрационной/декортикационной ригидности, атрофия зрительных нервов.

Хроническая форма

- В 3-8 лет, чаще всего с мозжечковой симптоматикой (динамическая атаксия, дизартрия, атипичная спиноцеребеллярная дегенерация). В дальнейшем присоединяются экстрапирамидные (торсионно-дистонические гиперкинезы, тремор, дистония) и пирамидные расстройства (центральные парезы и параличи)

Диагностика

- При МРТ головного мозга выявляют диффузную гипомиелинизацию, повышение интенсивности сигнала в области базальных ганглиев.
- При исследовании биоптатов костного мозга, печени выявляются «пенистые клетки»- гистиоциты с большим количеством вакуолей
- Снижение активности фермента В-галактозидазы

GM2-ганглиозидозы

Инфантильная форма:

На 3-5 месяце жизни. Задержка моторного развития и роста, мышечная гипотония, снижение ответа на внешние раздражители. К 8-10 месяцу происходит почти полная утрата интереса к окружающему миру. В конце первого года жизни - генерализованные тонико-клонические фокальные приступы, макроцефалия. На втором году - децеребрационная ригидность, бульбарно-псевдобульбарный синдром, учащаются

Поздняя инфантильная/ювенильная форма

- От 2-10 лет. Незаметно появляющаяся неустойчивость, неловкость при быстрой ходьбе и беге. В позе Ромберга-интенционный тремор и дискоординация в руках. Расстройства речи мозжечково-дизартрического характера, гиперкинезы, эпилептические приступы. Неадекватное поведение, повышенная аффективная возбудимость, психозы, галлюцинации, делирий.

Диагностика

КТ-снижение плотности, МРТ-гиперинтенсивные очаги, с последующей корково-подкорковой атрофией.

Измерение активности ферментов НехА и НехВ в культурах клеток фибробластов, лейкоцитах крови

Молекулярно-генетические исследования